



TRABAJO FIN DE GRADO.

GRADO EN FARMACIA.

POLÍMEROS MUCOADHESIVOS Y SUS APLICACIONES EN LAS FORMAS DE DOSIFICACIÓN PARA LA CAVIDAD ORAL.

Autor: Guillermo García González.

Facultad de Farmacia.

Universidad de Sevilla, 2019





UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA

TRABAJO FIN DE GRADO
GRADO EN FARMACIA

Polímeros mucoadhesivos y sus aplicaciones en las formas de dosificación para la cavidad oral

Guillermo García González

Sevilla 11 de Junio, 2019

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

Tutora: Prof. Dra M^a Rosa Jiménez-Castellanos Ballesteros

Tipología: Bibliográfico

Agradecimientos.

En primer lugar, quisiera agradecer la ayuda de mi tutora Prof. Dra M^a Rosa Jiménez-Castellanos Ballesteros, por darme la oportunidad de realizar este trabajo. Sin su ayuda no habría sido posible la ejecución del mismo. En concreto, agradecer todas las tutorías hechas, los e-mails enviados, que haya resuelto la cantidad de dudas que me han ido surgiendo a lo largo del trabajo, y por las correcciones hechas. Gracias por su apoyo, por ser parte de la columna vertebral de este trabajo.

A todos los profesores que he tenido a lo largo de los años, de los cuales siempre ha quedado algo.

A mi familia, principalmente a mis padres Roberto y Remedios y a mi hermano Gonzalo, por haber estado junto a mi durante toda la vida, sin ellos nada de esto habría sido posible. Un recuerdo especial para los que ya no están.

Una mención especial para mis amigos, tanto los que ya traía conmigo como a todos los que he conocido a lo largo de esta etapa de 5 años que hoy culmina con la realización de este trabajo.

A mi novia Loreto con la cual he crecido en estos años. La persona que más me ayuda y me exige, la que más fuerza me da, con la que más me divierto y la que más feliz me hace.

Gracias también a mis compañeros de piso y de residencia, los cuales me han hecho sentir como en casa, a pesar de estar a kilómetros de ella. Siempre recordaré las semanas de intenso estudio como los viajes y fines de semana inolvidables junto a ellos.

Índice.

Agradecimientos.....	3
Resumen.	5
Palabras Clave	5
Introducción.....	6
Objetivos.....	9
Metodología.....	9
Resultados y Discusión.....	10
1.a Polímeros mucoadhesivos: factores que afectan a la mucoadhesión de los polímeros en la cavidad oral	10
1.a.1 Importancia del grupo funcional.	15
1.a.2 Grado de hidratación.	16
1.a.3 Peso molecular, longitud de la cadena, conformación y grado de reticulación.	16
1.a.4 Flexibilidad.....	17
1.a.5 Cargas electrostáticas y pH.	17
1.a.6. Concentración.....	18
1.a.7 Factores ambientales y fisiológicos.....	18
1.b Polímeros mucoadhesivos.....	19
2.- Formas de dosificación mucoadhesivas para la cavidad oral	27
A.- Comprimidos mucoadhesivos	28
B.- Parches bucales	29
C.- Hidrogeles	30
D.- Films bucales	30
Conclusiones.....	33
Referencias bibliográficas	35

Resumen.

La administración de principios activos (p.a.) en la mucosa oral constituye la vía de elección en muchas situaciones debido a sus innumerables ventajas, y relativamente pocos inconvenientes, que muestra con respecto a otras vías de administración. Para conseguir una buena mucoadhesión de los fármacos a esta cavidad, habilitando que las formulaciones permanezcan un tiempo razonable para que el p.a. pueda ejercer acción local o sistémica, se pueden usar polímeros mucoadhesivos. En este trabajo se analizan los factores que afectan a la mucoadhesión de estas macromoléculas en la cavidad oral, así como los polímeros mucoadhesivos más utilizados en la actualidad y los más prometedores, para finalmente abordar sus aplicaciones en las formas de dosificación para esta vía de administración. En relación con el primer aspecto, disponer de potencial de carga negativo y humectación, poseer grupos formadores de puentes de hidrógeno, ser hidrofílico, suficientemente flexible para penetrar en la red mucosa y biocompatible, son algunas de las características más importantes, que consideran los autores, deben poseer los polímeros para lograr un rendimiento mucoadhesivo óptimo. Por otro lado, los polímeros más utilizados actualmente pertenecen al grupo de los inespecíficos, destacando los naturales como quitosan y derivados, alginato y pectinas y, los sintéticos como derivados de la celulosa y ácido poliacrílico. Los polímeros mucoadhesivos específicos constituyen una segunda generación muy prometedora, muchos en actual estudio, que trata de eliminar que la mucoadhesión ocurra en sitios diferentes a los previstos. Además son menos susceptibles a la regeneración de la mucosa y a los cambios en la fuerza iónica y/o pH. Finalmente, las formas de dosificación mucoadhesivas bucales incluyen comprimidos, parches, hidrogeles y films, siendo los primeros por su fabricación industrial estándar, las altas dosis de p.a. que pueden incorporar y permitir una liberación prolongada del mismo, la principal forma de administración por esta vía.

Palabras Clave: Bucal, Formas de dosificación, Liberación de fármacos, Mucoadhesión, Polímeros.

Introducción.

Una de las vías más utilizadas en la actualidad para la administración de medicamentos es a través de la mucosa situada en la cavidad oral, pudiendo ser su finalidad tanto local como sistémica.

La **cavidad oral** (Fig. 1) dispone para la absorción de fármacos de 170cm^2 , de los cuales aproximadamente 50cm^2 son tejidos no queratinizados (incluyendo la membrana bucal) (Salamat-Miller et al., 2005).

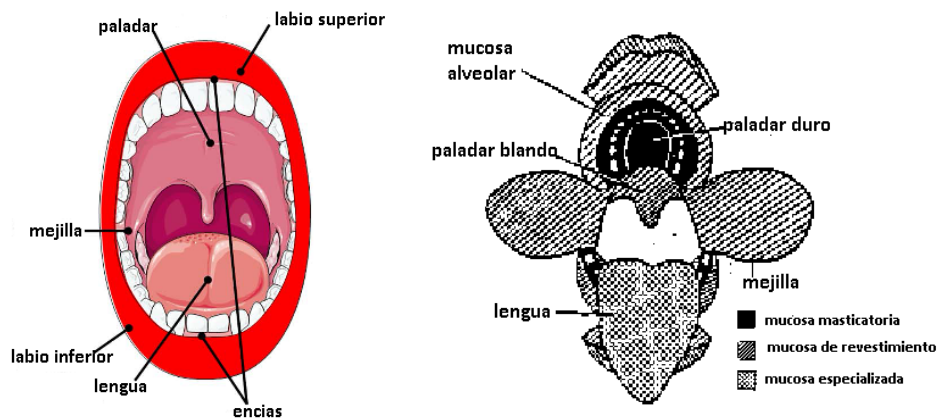


Fig. 1.- Representación esquemática de la cavidad oral (Fonseca-Santos y Chorilli, 2018) y cavidad oral mostrando las regiones ocupadas por la mucosa masticatoria, de revestimiento y especializada (Gandhi y Robinson, 1994).

La **mucosa bucal** cubre el interior de la mejilla, así como un área entre las encías y los labios superior e inferior. Su función es la de proteger los tejidos subyacentes del daño mecánico (Sattar et al., 2014).

Se distinguen tres tipos de mucosa (Fig. 1) (Fonseca-Santos y Chorilli, 2018): el revestimiento de la membrana mucosa que se encuentra fuera del vestíbulo oral, la región sublingual y la mucosa especializada. La mucosa especializada se encuentra en la superficie dorsal de la lengua con numerosas papilas y receptores del gusto, mientras que la mucosa masticatoria se encuentra en el paladar duro y las encías. El revestimiento de la membrana mucosa comprende aproximadamente el 60%, la mucosa masticatoria aproximadamente el 25% y la mucosa especializada aproximadamente el 15% de la superficie total de la mucosa oral en un adulto. Los espesores de la mucosa

oscilan entre 500 y 800µm para una mucosa bucal y, para una mucosa sublingual y gingival, valores de espesor entre 100 y 200µm.

La naturaleza de la mucosa epitelial varía según la función del tejido, pero en general funciona como una barrera para los fármacos lipófilos. Los medicamentos administrados a través de la mucosa oral obtienen acceso a la circulación sistémica a través de una red de arterias y capilares. La arteria principal que suministra la sangre a la cavidad oral es la arteria carótida externa. El reflujo venoso atraviesa las ramas de los capilares y las venas y, finalmente es absorbido por la vena yugular (Gandhi y Robinson, 1994).

La administración de ingredientes farmacéuticos activos (API) en la mucosa oral a diferencia de la administración oral de medicamentos, que presenta un hábitat hostil especialmente si llevan en su composición proteínas y polipéptidos, hace que sea la vía de elección en muchas situaciones, debido a sus innumerables ventajas (Gandhi y Robinson, 1994):

- La cavidad oral es de fácil acceso, por lo que hay mayor cumplimiento por parte del paciente, a la inversa que ocurre con la vía rectal o parenteral.
- Evita la degradación mediada por enzimas y ácidos, así como el metabolismo de primer paso (los dos grandes inconvenientes de la vía oral).
- Es posible la localización de fármacos y otros adyuvantes de la formulación. Por lo tanto, se pueden incorporar inhibidores de la proteasa o mejoradores de la penetración, para mejorar la permeabilidad.
- Es menos susceptible a daño o irritación relacionado con principios activos o excipientes que puedan llevar las formas farmacéuticas ya que esta vía se caracteriza por un rápido recambio celular (5 a 6 días) (Russo et al., 2016).
- Existe la posibilidad de interrupción brusca del tratamiento, una ventaja que la mayoría de vías no tienen.

Por otro lado, se asocian inconvenientes a la administración de medicamentos a través de la mucosa bucal que, sin embargo, debido a la relativamente baja actividad enzimática que se le asocia a esta vía en comparación con otras, hacen que las posteriores desventajas sean menos relevantes (Gandhi y Robinson, 1994; Fonseca-Santos y Chorilli, 2018):

- Velocidad de difusión baja, por lo que se disminuye la biodisponibilidad de fármacos administrados por esta vía.

- Area superficial pequeña y menos permeable en comparación con otras vías como el recto, la vagina o el intestino.
- Cuando se intenta la administración oral, el sabor del fármaco es muy importante y se debe considerar, ya que puede llevar tanto al rechazo del paciente como a la mayor secreción salivar.
- La dilución continuada debido a la saliva podría determinar un tiempo de permanencia bajo y, en consecuencia una baja disponibilidad del fármaco.

La **saliva** es un fluido líquido complejo, algo viscoso secretado por la glándula parótida, submandibular y sublingual. Se distribuye como una película sobre la superficie de la boca, que recubre las células epiteliales y el esmalte dental, siendo el espesor de esta película de aproximadamente 70–100µm (Farnaud et al., 2010).

Los principales componentes de la saliva son moco, proteínas, minerales y enzimas. El moco se compone principalmente de glicoproteínas, denominadas mucinas, que son macromoléculas con un peso molecular entre 0.5 y 20 MDa.

La saliva se necesita para vigilar y lubricar la mucosa y ayuda al proceso de masticación mediante la fijación del bolo de alimentos antes y durante la deglución. Además, las secreciones salivales protegen el epitelio oral de sustancias potencialmente dañinas y regulan la composición de la flora microbiana oral por su actividad enzimática y al mantener el pH entre 5,5 y 7,0 (Patel et al., 2011; Kraan et al., 2014; Dawes et al., 2015). Por tanto, la saliva se considera un sistema tampón débil cuyo rango depende del olor, sabor y tipo de alimento.

El volumen constante de saliva en la boca es de aproximadamente 1 ml.

Objetivos.

A la vista de lo anteriormente reseñado, se ha realizado este estudio con un doble objetivo.

En el primero nos vamos a centrar en los polímeros mucoadhesivos en su doble faceta:

- a) Conocer cuáles son los factores que afectan a la mucoadhesión de los polímeros en la cavidad oral, haciendo previamente una breve introducción sobre el concepto de mucoadhesión y sus teorías, con el fin de la mejor comprensión de éstos.
- b) Que polímeros muestran estas características y por tanto se están usando como polímeros mucoadhesivos para la administración de medicamentos a nivel bucal.

En el segundo objetivo abordaremos las aplicaciones de los polímeros mucoadhesivos en las formas de dosificación para esta vía de administración.

Metodología.

La búsqueda bibliográfica se inició con la lectura de algunos artículos que nos facilitó nuestra Tutora. Ello nos permitió iniciar nuevas búsquedas que se han basado en la consulta en bases de datos bibliográficos electrónicos, concretamente se han consultado “PubMed” (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) y la plataforma “ScienceDirect” (<https://www.sciencedirect.com/>), así como el buscador “Google” (<https://www.google.es/>) fundamentalmente para obtener alguna ilustración.

Para buscar los artículos científicos se ha seguido el mismo protocolo. Primero se introdujeron las palabras clave de manera conjunta o bien en búsquedas diferentes: “polymer”, “dosage forms”, “mucoadhesion”, “drug delivery”, “buccal”. Tras esta búsqueda se obtuvieron gran cantidad de documentos que filtramos seleccionando los más actuales relacionados con el tema que nos ocupa. Además, en algunos artículos se encontraron referencias muy interesantes a otros artículos de años anteriores que también han sido revisados y utilizados, cuando así lo hemos considerado.

Resultados y Discusión.

1.a Polímeros mucoadhesivos: factores que afectan a la mucoadhesión de los polímeros en la cavidad oral

La **mucoadhesión** se puede definir como un proceso de "fijación" entre dos superficies, la cual se produce en un entorno biológico, más concretamente en una membrana mucosa. Para conseguir una buena mucoadhesión por parte de los API a la cavidad oral se pueden usar polímeros mucoadhesivos, con el fin de evitar la rápida eliminación de los fármacos administrados, habilitando que las formulaciones se mantengan en una superficie biológica para la administración localizada de medicamentos. Con lo que el API se liberará cerca de su lugar de acción y consecuentemente mejorará su biodisponibilidad. Pero además, el uso de polímeros mucoadhesivos también permite una distribución a nivel sistémico del API (Andrews et al., 2009).

Los polímeros utilizados para la mucoadhesión son hidrófilos. Esta característica hace que sean solubles en agua, aumentando así el número de grupos funcionales que pueden interaccionar a través de enlaces tipo puentes de hidrogeno con las mucinas de las que está compuesta la capa mucosa oral. A comienzo de siglo, y como más tarde se comentará, se descubrió que si a esos polímeros mucoadhesivos se les añaden cadenas laterales que contengan restos de tioles seguidos de reticulación química, es decir, la oxidación del grupo tiol, se consigue mejorar hasta 140 veces las propiedades adhesivas (Bernkop-Schnürch. 2005).

El proceso en sí de la mucoadhesión entraña dos etapas (Fig.2): a) de humectación que implica el contacto íntimo entre el bioadhesivo y la superficie de la mucosa y, b) de consolidación que conlleva la penetración del polímero adhesivo en la superficie de la membrana del mucus. Ambas etapas se rigen por el tiempo de contacto inicial, de forma que, al aumentar este, también es mayor la unión adhesiva (Mansuri et al., 2016; Duggan et al., 2017).

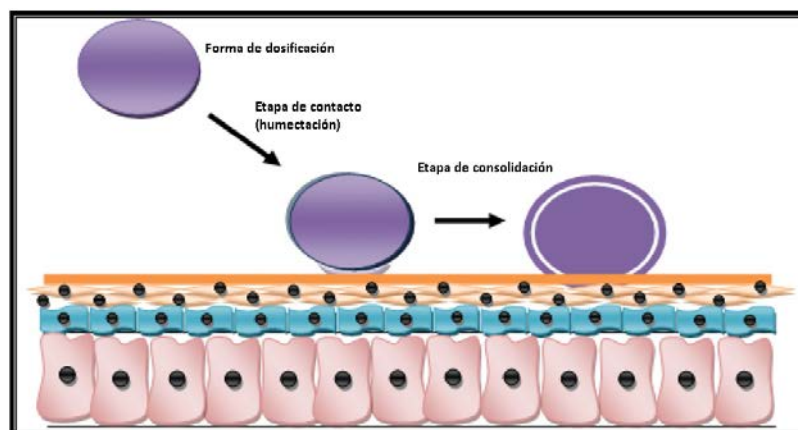


Fig. 2.- Etapas del proceso de mucoadhesión: Etapa 1: **etapa de contacto**: se produce humectación entre la membrana mucosa y la forma de dosificación mucoadhesiva. Etapa 2: **etapa de consolidación**: se producen varias interacciones fisicoquímicas para fortalecer la unión adhesiva, lo que da como resultado una adhesión prolongada. (Mansuri et al., 2016).

La mucoadhesión es un proceso complejo, por lo que se han presentado numerosas teorías para explicar los mecanismos involucrados. Estas teorías incluyen procesos mecánicos, electrostáticos, difusión-interpenetración, adsorción y fractura. Todas deben considerarse como procesos complementarios involucrados en las diferentes etapas de la interacción mucina / sustrato (Peppas y Sahlin, 1996; Andrews et al., 2009; Duggan et al., 2017). A continuación, se desarrollan brevemente.

Teoría de la humectación.

Esta teoría se aplica principalmente a sistemas mucoadhesivos de baja viscosidad o líquidos. En ella la capacidad mucoadhesiva se relaciona con la capacidad que tiene un polímero para “mojar” la superficie biológica. De forma que cuando el componente adhesivo entra en contacto con la mucosa, si existe afinidad entre ambas superficies, el polímero penetra en las deformaciones de la superficie mucosa, se endurece y se adhiere a estas (Mansuri et al., 2016).

Para determinar esta afinidad/mojabilidad entre el sistema mucoadhesivo y la mucosa, se utiliza la técnica denominada “determinación del ángulo de contacto” (Fig. 3). Esta técnica se basa en el principio de que cuanto menor sea el ángulo de contacto, mayor será la afinidad/mojabilidad del sistema por la superficie sólida mucosa, más se extenderá el polímero, y más penetrará. Por consiguiente, los sistemas poliméricos

mucoadhesivos que exhiban una estructura y agrupaciones funcionales similares a la capa mucosa mostrarán una mayor mojabilidad (Andrews et al., 2009).

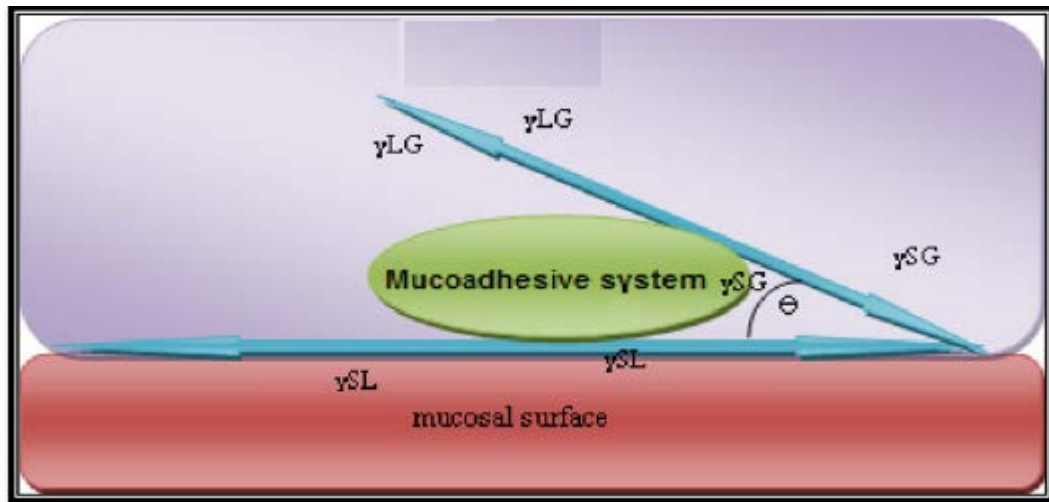


Fig 3. Relación entre el ángulo de contacto del sistema mucoadhesivo y la superficie de la mucosa. (Mansuri et al., 2016).

Teoría electrónica.

Esta teoría describe la adhesión entre la capa mucosa y el sistema mucoadhesivo por la transferencia de electrones entre ambas, debido a las diferencias en sus estructuras electrónicas, es decir, la membrana mucosa cargada negativamente y el sistema polimérico cargado positivamente (Fig. 4).

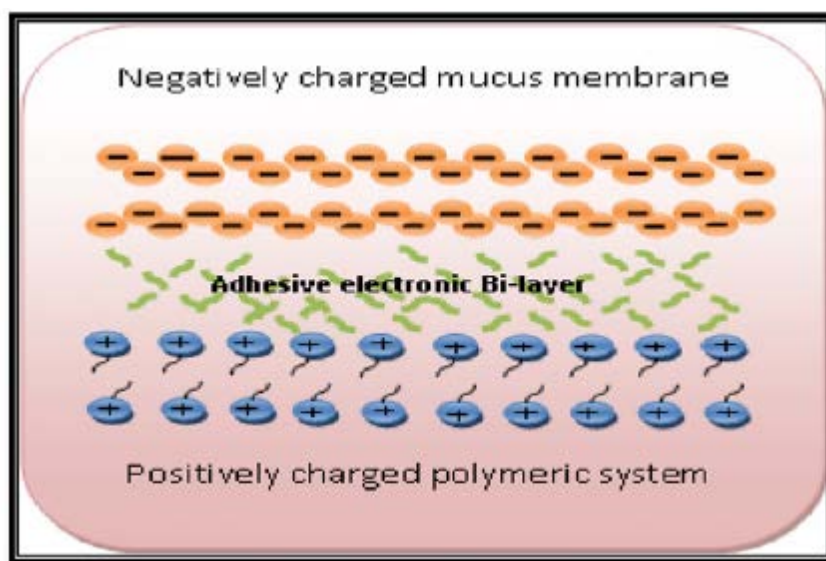


Fig 4. Doble capa de cargas eléctricas en la interfaz (Mansuri et al., 2016).

De forma que el intercambio electrónico da lugar a la formación de una doble capa de cargas eléctricas entre la mucina y la interfaz mucoadhesiva, siendo el resultado neto de tal proceso, según esta teoría, la formación de fuerzas atractivas dentro de esta doble capa (Fig. 4) (Dodou et al., 2005).

Teoría de la fractura.

Según esta teoría, la fuerza adhesiva entre dos sistemas, en nuestro caso mucina y sistema mucoadhesivo, se relaciona con la fuerza requerida para separar ambas superficies entre sí.

Esta teoría de la fractura relaciona la fuerza necesaria para que los polímeros se desprendan de la mucina. Se ha demostrado que la fuerza de fractura es mayor cuando las cadenas poliméricas son largas o también cuanto menor es el grado de reticulación dentro del sistema (Ahagon y Gent, 1975).

La ecuación de esta teoría permite calcular la resistencia a la fractura (σ) a través del módulo de elasticidad de Young (E), la energía de fractura (ϵ) y la longitud de la grieta crítica (L) (Andrews et al., 2009).

$$\sigma = \left(\frac{E \cdot \epsilon}{L} \right)^{1/2}$$

Teoría de la adsorción.

En este caso la adhesión se produce como resultado de varias interacciones superficiales (enlaces primarios y secundarios) entre el polímero y la mucosa.

Los enlaces primarios son el resultado del procedimiento conocido como quimisorción, unión que se produce mediante iones ya sea de forma covalente o mecánica. Normalmente este tipo de unión suele ser indeseable ya que se trata de un tipo de enlace permanente.

Los enlaces secundarios surgen principalmente por fuerzas de Van der Waals, interacciones hidrófobas y puentes de hidrógeno. Estos enlaces secundarios requieren menos energía para romperse, por lo que son la forma más frecuente de interacción superficial en el proceso de mucoadhesión ya que poseen la ventaja de no ser permanentes (Andrews et al., 2009).

Teoría de la difusión-interconexión.

Esta teoría propone que la penetración depende del tiempo de difusión de las cadenas de polímeros mucoadhesivos y la red de glicoproteínas de la capa de mucina.

El proceso de difusión es bidireccional, y la tasa depende de los coeficientes de difusión tanto del polímero como de la red de glicoproteínas (Fig. 5).

Los factores involucrados en tal proceso son el peso molecular, la reticulación, la densidad, la flexibilidad de la cadena y la capacidad de expansión de ambas redes. Además, la temperatura también se ha señalado como un factor ambiental importante para este proceso (Lee et al., 2000).

Como es de esperar las cadenas poliméricas más largas difunden y penetran mejor en la mucina, por lo que es necesaria una longitud de cadena de al menos 100.000Da para obtener dicha difusión y los pertinentes enredos moleculares. Pero, por otro lado, una cadena excesivamente larga disminuirá la movilidad del polímero y por lo tanto, la penetración interfacial (Fig. 6).

El tiempo (t) para la máxima adherencia durante la interpenetración entre ambos sustratos se determina como la relación entre la profundidad de interpenetración (L), y el coeficiente de difusión (Db) (Mansuri et al., 2016).

$$t = \frac{L^2}{D_b}$$

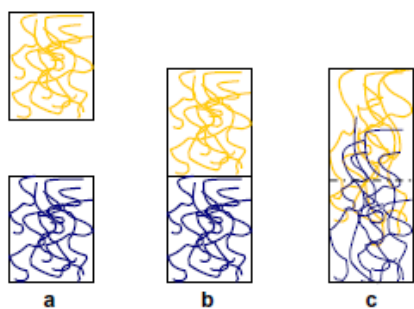


Fig. 5.- La teoría de difusión.

- (a) Capa superior (polímero) e inferior (mucosa) antes del contacto.
- (b) Capa superior y capa inferior inmediatamente después del contacto.
- (c) Capa superior y capa inferior después del contacto durante un período de tiempo (Huang et al., 2000).

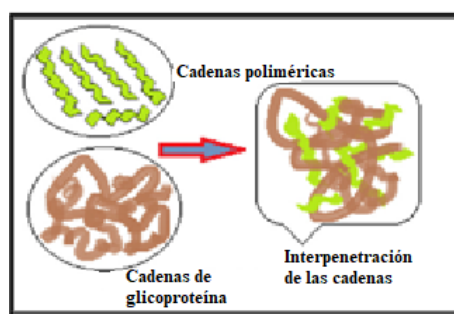


Fig. 6.- Difusión y enredamiento de ambos polímeros (Mansuri et al., 2016).

Una vez hecha esta breve introducción sobre la mucoadhesión y las teorías que tratan de explicar este proceso, pasaremos a estudiar los factores que afectan a la mucoadhesión de los polímeros en la cavidad oral.

Los **polímeros** son macromoléculas que se forman por la coordinación mediante enlace covalente entre las mismas unidades estructurales o diferentes. Se utilizan en una gran variedad de áreas que incluyen desde el desarrollo de medicamentos hasta aplicaciones generales. En el campo farmacéutico actualmente abarcan, entre otros, desde recubrimientos, adhesivos, espumas, dispositivos biomédicos y de forma especial en la administración de fármacos.

Las características de los distintos polímeros son factores que van a afectar tanto a la calidad como al grado de interacción que se va a producir entre estos y la mucosa bucal. Estas van a depender de las distintas agrupaciones estructurales y funcionales de los distintos polímeros, por tanto, cuanto más potencial de modificación tenga un polímero mejor adaptación va a tener este para poder ser utilizado en la administración de fármacos por esta vía.

Dentro de los **factores que juegan un papel fundamental en las características mucoadhesivas de un polímero**, podríamos señalar:

1.a.1 Importancia del grupo funcional.

La interacción de polímeros mucoadhesivos a los sustratos biológicos se produce, como ya se comentó, en primer lugar, gracias a la interpenetración, seguida de una secundaria o unión secundaria que surge debido a la formación de puentes de hidrógeno. (Andrews et al., 2009).

Por tanto y según dicha máxima, los polímeros mucoadhesivos deben llevar en su estructura grupos funcionales hidrófilos como son:

- Carboxilo (COOH).
- Hidroxilo (OH).
- Amida (NH_2).
- Sulfato (SO_4^-).

Esto se explica porque al ser estos grupos polares, van a ser los causantes de la formación de puentes de hidrógeno. A mayor número de estos, mayor formación de

enlaces secundarios, por lo que mayor interacción de los polímeros con las glucoproteínas de la mucina que se encuentra en la mucosa oral.

1.a.2 Grado de hidratación.

Otro factor importante que condiciona las propiedades mucoadhesivas de los polímeros es el grado de hidratación.

A este respecto, muchos polímeros exhiben propiedades adhesivas en condiciones en las que la cantidad de agua es limitada. En tal situación, se cree que la adhesión es el resultado de una combinación de atracción capilar y fuerzas osmóticas entre el polímero seco y la superficie de la mucosa húmeda (Duggan et al., 2017). Si bien este tipo de "adherencia" se ha denominado mucoadhesión, es importante distinguir claramente tales procesos de la adhesión "húmeda sobre húmeda" en la que los polímeros mucoadhesivos hinchados se adhieren a las superficies mucosas.

Aunque la hidratación es esencial para la relajación y la interpenetración de las cadenas de polímeros, también un exceso de hidratación podría conducir a una disminución de la mucoadhesión y / o retención debido a la formación de un mucílago resbaladizo. En esta situación, los polímeros reticulados que solo permiten un cierto grado de hidratación podrían ser interesantes para proporcionar un efecto mucoadhesivo prolongado (Salamat-Miller et al., 2005).

1.a.3 Peso molecular, longitud de la cadena, conformación y grado de reticulación.

Como se indicó al principio del apartado, el tipo de polímero va a influir significativamente a la hora de que se produzca la mucoadhesión.

En lo que respecta al peso molecular es esencial que este sea elevado para que se produzcan las interacciones. Sin embargo, si el peso molecular es excesivo puede influir negativamente en la capacidad del polímero para difundir a través de la superficie mucosa. Por tanto, el peso molecular ideal varía de un polímero a otro. Así, por ejemplo, mientras en el dextrano no se encuentran diferencias mucoadhesivas entre valores de 19.500.000mg/mol y 200.000mg/mol debido a su estructura helicoidal que oculta posibles sitios de adhesión, para el ácido acrílico el peso molecular óptimo es de 750.000 mg/mol (Andrews et al., 2009).

Pero junto al peso molecular, el tamaño y la conformación de las cadenas poliméricas deben ser estudiadas para conseguir una mucoadhesión óptima.

La reticulación se puede definir como una reacción química que se produce entre grupos de las cadenas poliméricas dando lugar a la formación de una red tridimensional. Por tanto, el grado de reticulación va a influir significativamente en el sistema polimérico en cuanto a la movilidad de la cadena y la resistencia a la disolución. Los polímeros hidrófilos reticulados se hinchan en presencia de agua, conservando su estructura. Si se tiene en cuenta esta característica en cuanto a mucoadhesión, se entiende que el hinchamiento es favorable porque aumenta la superficie de interacción mucosa-polímero. Sin embargo, al aumentar la densidad de la reticulación, la difusión de agua en la red del polímero se podría ralentizar, lo que, a su vez, provocaría una hinchazón insuficiente del polímero y una reducida interpenetración entre el polímero y la mucina (Salamat-Miller et al., 2005). Además, a medida que aumenta la red tridimensional, la movilidad de la cadena polimérica disminuye y, por lo tanto, la longitud de esta que puede penetrar en la capa de mucina, lo que conduce a una disminución de la mucoadhesión (Andrews et al., 2009).

1.a.4 Flexibilidad.

Como bien se comentó anteriormente la mucoadhesión comienza con la difusión de las cadenas poliméricas en la región interfacial. Por lo tanto, es importante que las cadenas poliméricas tengan un grado sustancial de flexibilidad para lograr las interacciones con la mucosa. Así, por ejemplo, la incorporación de polietilenglicol al ácido poliacrílico, mejoró la mucoadhesión de este como consecuencia de una mayor flexibilidad estructural del polímero (Salamat-Miller et al., 2005).

1.a.5 Cargas electrostáticas y pH.

La densidad de cargas electrostáticas por parte de las macromoléculas es un factor importante para la mucoadhesión, ya que a mayor potencial mayor número de enlaces tipo puentes de hidrógeno.

Las cargas dependen como bien es conocido del valor de pH fisiológico; en nuestro caso, del valor de pH de la cavidad oral, ya que de él depende la disociación o no de los grupos funcionales. Así, por ejemplo, existe un mayor potencial para la formación de puentes de hidrógeno entre la mucina y el polímero con grupos funcionales aniónicos no disociados (Andrews et al., 2009).

1.a.6. Concentración.

También se ha demostrado que la concentración de polímeros influye significativamente en la resistencia de la mucoadhesión. Esta va a depender de la forma de dosificación. En el caso formas de dosificación sólidas, como comprimidos mucoadhesivos, la resistencia del adhesivo aumenta con el aumento de la concentración del polímero. Por el contrario, en el caso de las formas de dosificación semisólidas, existe una concentración óptima para cada polímero más allá de la cual se produce una adhesión reducida, debido a que hay un número menor de cadenas de polímero disponibles para la interpenetración con la mucina (Andrews et al., 2009; Mansuri et al., 2016).

1.a.7 Factores ambientales y fisiológicos.

Existen numerosos factores ambientales y fisiológicos que tienen un marcado efecto sobre la fuerza mucoadhesiva de los polímeros. Algunos como el pH y las diferencias fisiológicas entre las distintas áreas biológicas se han discutido previamente.

Uno de los factores más significativos no mencionados hasta el momento es la rotación de mucina en la superficie de administración. Sin duda el aspecto más crítico es el tiempo que la membrana tarda en reponer esta capa. Tal proceso es primordial en la lucha del organismo contra los patógenos y eventualmente conducirá a la eliminación de los polímeros. Este factor por tanto limitará el tiempo de contacto entre nuestra mucosa y el polímero transportador del principio activo. (Andrews et al., 2009).

Shojaei y Li (1997) y Fonseca-Santos y Chorilli (2018) resumen las características más importantes que deben poseer los polímeros para lograr un rendimiento mucoadhesivo óptimo y, por tanto, que sean retenidos de forma eficaz en la mucosa bucal en:

- Ser hidrofílico.
- Tener un potencial de carga negativo.
- Poseer grupos formadores de puentes de hidrógeno.
- Permitir el humedecimiento con la superficie de la mucosa.
- Ser lo suficientemente flexible para poder penetrar en la red mucosa.
- Ser biocompatible (no tóxico) y económicamente viable.

1.b Polímeros mucoadhesivos.

Tras la revisión de las diferentes características que deben tener los polímeros mucoadhesivos, éstos se clasificarán en dos grupos atendiendo a su orden cronológico.

1.b.1 Polímeros mucoadhesivos inespecíficos.

En este primer grupo los polímeros se pueden clasificar atendiendo a distintos criterios:

- Su origen: natural/semi-sintético y polímeros exclusivamente sintéticos.
- Su solubilidad: solubles e insolubles en agua.
- Según su carga:
 - ❖ Aniónicos.
 - ❖ Cationicos.
 - ❖ No iónicos.

A continuación, vamos a describir brevemente algunos de los más interesantes polímeros, teniendo en cuenta que muchos de ellos pueden estar dentro de varios de los criterios señalados.

1.b.1.1 Chitosan (natural, catiónico).

El chitosan o quitosano es un polímero catiónico y uno de los más ampliamente investigados (Fig. 7). Se trata de un polisacárido obtenido por desacetilación alcalina de la quitina que se encuentra en el exoesqueleto de los crustáceos, las paredes celulares de los hongos y otros materiales biológicos, siendo el polisacárido más abundante después de la celulosa.

Es un polisacárido constituido por unidades alternas de D-glucosamina y N-acetil-D-glucosamina con un pKa de 6.5 (Meng-Lund et al., 2016).

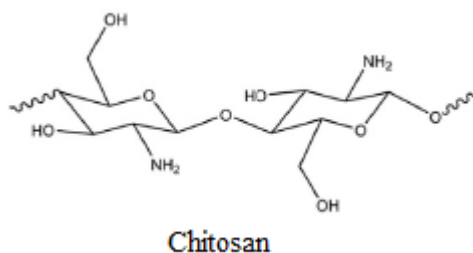


Fig.7.- Estructura química del chitosan (Elzoghby, 2013).

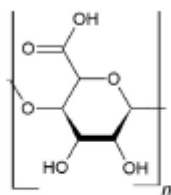
El chitosan es un polímero hidrófilo, biocompatible y biodegradable de baja toxicidad. Posee grupos OH y NH₂ que pueden dar lugar a enlaces por puentes de hidrógeno, además de una molécula lineal suficientemente flexible, con interesantes interacciones entre las aminas cargadas positivamente en las cadenas poliméricas y los residuos de ácido siálico negativos presentes en el mucus (Russo et al., 2016).

Sin embargo, la escasa solubilidad del chitosan en medios neutros o alcalinos restringe su uso. Además, otra limitación está relacionada con la preparación de sistemas de liberación modificada debido a su rápida adsorción de agua y un mayor grado de hinchamiento en ambientes acuosos, lo que conduce a una rápida liberación del fármaco (Fonseca-Santos y Chorilli, 2017).

Para superar estas limitaciones se usa la máxima de que la solubilidad depende del pH, por lo que el chitosan se modifica químicamente dando lugar a derivados como por ejemplo el carboximetil quitosano (CMCS) o quitosano:hidroxipropilmetilcelulosa (1:1), controlándose entonces sí la liberación de fármaco en la mucosa oral (Fonseca-Santos y Chorilli, 2018; Freag et al, 2018).

1.b.1.2 Alginato (natural, aniónico).

El alginato es un polímero aniónico, natural, extraído tanto de algas pardas como de bacterias. Se trata de un polímero glicosilado compuesto por dos monosacáridos D-manurónico y L-gulurónico (Fig.8).



Alginato

Fig.8.- Estructura química del alginato (Fonseca-Santos y Chorilli, 2018).

Este polisacárido cargado negativamente tiene excelentes propiedades mucoadhesivas. Se prefieren las moléculas de alginato de alto peso molecular que son más flexibles y van a interaccionar de forma más efectiva con las proteínas de la mucosa que las de bajo peso molecular (Russo et al., 2016).

El alginato es un polisacárido lineal, soluble en agua que forma enlaces de hidrógeno fuertes con las glucoproteínas de la mucosa oral a través de su grupo carboxilo.

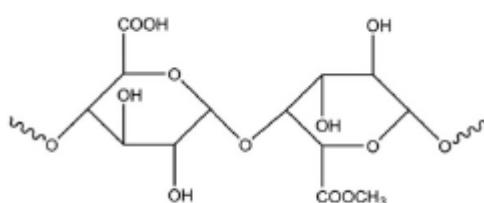
En cuanto a sus aplicaciones farmacéuticas se propuso la gelificación del alginato, ya que se descubrió su afinidad hacia ciertos cationes multivalentes tales como Ca^{2+} , produciéndose la reticulación iónica entre ambos (alginato + cationes) dando lugar a los geles de alginato (Kassem et al., 2015).

Posteriormente se desarrollaron las microesferas mucoadhesivas de alginato de sodio para el tratamiento local de infecciones periodontales mediante la forma de liberación denominada “intra-pocket” que dio lugar a las formas de liberación prolongada para las diferentes patologías periodontales (Mansuri et al., 2016).

1.b.1.3 Pectinas (natural, aniónico).

Polímero similar al chitosan se aísla de la cáscara de cítricos y manzanas.

La pectina es un heteropolímero aniónico complejo que contiene residuos de ácido galacturónico y ramnosa (Fig. 9). Posee una alta cantidad de grupos carboxilos a lo largo de su cadena lineal. La presencia de grupos hidroxilos en su estructura le confieren las características hidrófilas, lo que lo hace ideal a la hora del proceso de hinchamiento tras su administración.



Pectina

Fig.9.- Estructura química de la pectina (Duggan et al., 2017).

La modificación de su estructura se suele producir a través de los grupos carboxilos metoxilados o de los grupos amidas. El grado de modificación puede permitir diferentes niveles de mucoadhesión, dando lugar a los subtipos denominados pectinas de alto nivel de metoxi o bajo nivel de metoxi, mostrando estas últimas una menor capacidad de mucoadhesión que las primeras. (Duggan et al., 2017).

1.b.1.4 Derivados de la celulosa (sintéticos).

Los derivados de la celulosa presentan diferente rendimiento en función de sus sustituyentes. Los polímeros más ampliamente utilizados por sus propiedades mucoadhesivas son hidroxietilcelulosa (HCE), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC) y carboximetilcelulosa (CMC) (Fig. 10).

De todos ellos, se conoce que la carboximetilcelulosa es la que mejores propiedades mucoadhesivas tiene, al ser un polímero aniónico con capacidad de formar enlaces de puentes de hidrógeno.

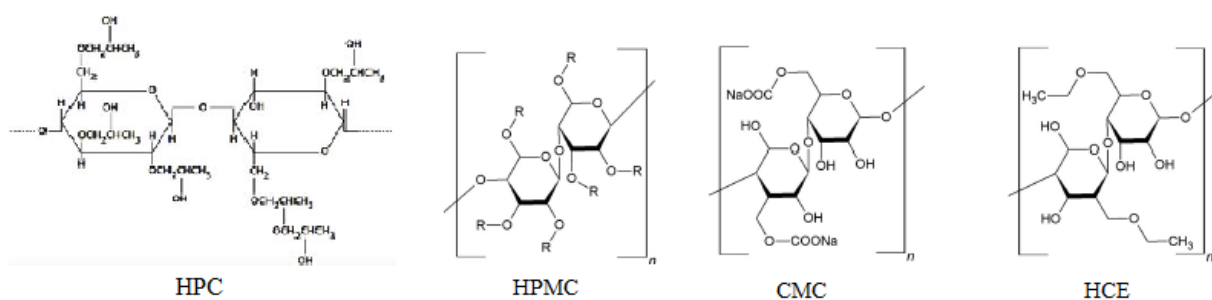


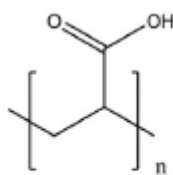
Fig.10.- Estructura química de la hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC), hidroxietilcelulosa (HCE) (Fonseca-Santos y Chorilli, 2018).

Por otro lado, los derivados de celulosa neutros, como HPMC, se caracterizan por sus propiedades mucoadhesivas moderadas. Su menor fuerza de bioadhesión se puede atribuir a la ausencia de grupos carboxilos, que al ser estos grupos donadores de protones se reduce su capacidad para formar enlaces tipo puentes de hidrógeno (Russo et al., 2016).

1.b.1.5 Ácido poliacrílico (sintético, aniónico).

El ácido poliacrílico o PAA es un polímero aniónico, caracterizado por la presencia de grupos carboxilo y sulfato (Fig. 11). Estos grupos funcionales dan lugar a una carga global neta negativa entre los valores de pH a los que se encuentra la mucosa

oral. Esto permite unas características mucoadhesivas bastante aceptables debido a la formación de enlaces tipo puentes de hidrógeno entre la mucosa y la mucina.



PPA

Fig.11.- Estructura química del ácido poliacrílico (PAA) (Duggan et al., 2017).

Dos de los derivados de PAA más ampliamente utilizados para la administración de fármacos en la cavidad oral son el Carbopol[®] y Noveon[®], que se diferencian químicamente en el agente de entrecruzamiento utilizado (en el primero alil sacarosa o alilpentaeritritol, mientras que en el segundo con divinilglicol).

Los polímeros de PAA están disponibles en una amplia gama de pesos moleculares, forman geles transparentes fácilmente modificables, no son irritantes ni tóxicos y se consideran seguros para uso oral (Andrews et al., 2009).

1.b.2 Polímeros mucoadhesivos específicos o de segunda generación.

Con la llegada de esta clase de polímeros se consigue eliminar el gran inconveniente que poseen los polímeros inespecíficos, es decir, que la mucoadhesión puede ocurrir en sitios diferentes a los previstos. Además, estos nuevos polímeros son menos susceptibles a la constante regeneración de la mucosa, con lo que se consigue un suministro de fármaco más preciso, ya que algunos mucoadhesivos de la nueva generación pueden adherirse directamente a la superficie celular, en lugar de a la mucosidad, mediante receptores específicos o enlaces covalentes en lugar de mecanismos no específicos, que son característicos de los polímeros anteriores (Andrews et al., 2009). Al mismo tiempo, los mecanismos de enlace covalente implicados en estos sistemas de segunda generación conducen a interacciones que son menos susceptibles a cambios en la fuerza iónica y/o el pH (Roldo et al., 2004).

1.b.2.1 Mediados por lectina.

Las lectinas son unas proteínas naturales que juegan un papel elemental en los fenómenos de reconocimiento biológico que involucra a células de la mucosa oral. Son capaces de unirse a ciertos azúcares de la membrana celular, aumentando con ello la bioadhesión y potenciando la administración de medicamentos. Este tipo de bioadhesión específica se denomina citoadhesión.

Una vez que se produce la unión específica, se promueve en el receptor una endocitosis del fármaco, estableciéndose en los lisosomas o en otros compartimentos celulares como el núcleo (Fig. 12) (Salamat-Miller et al., 2005).

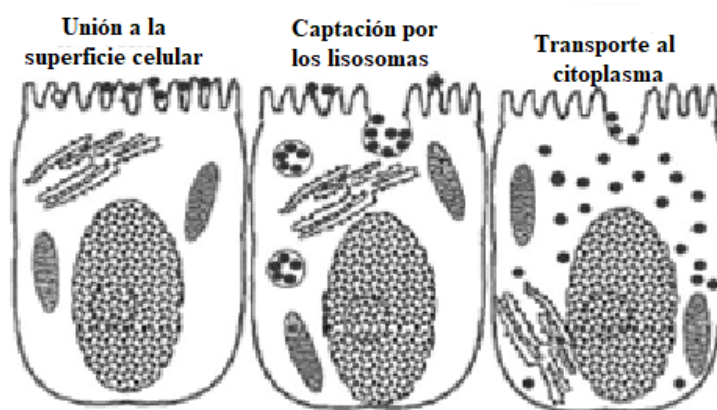


Fig. 12.- Diferentes etapas producidas durante el proceso de citoadhesión (Salamat-Miller et al., 2005).

1.b.2.2 Polímeros mucoadhesivos tiolados.

Los polímeros tiolados son un tipo de polímeros mucoadhesivos de segunda generación derivados de polímeros hidrófilos tales como poliacrilatos, chitosan o goma gellan (Andrews et al., 2009).

La introducción de compuestos que contienen grupos tiol libre en la cadena polimérica, como ya se comentó, aumenta la mucoadhesión, como consecuencia de la formación de enlaces más fuertes de tipo disulfuro entre el polímero modificado y los dominios de mucina ricos en cisteína de la superficie mucosa.

Esto fue demostrado por Leitner et al. (2003a) quienes investigaron las propiedades mucoadhesivas de muestras de PAA-cisteína y muestras control (PAA), en

presencia y ausencia de cisteína libre al 1%. Como se observa en la Fig. 13, la presencia de cisteína no unida tuvo una influencia significativa en las propiedades mucoadhesivas, disminuyendo la adherencia hasta un 50% debido a la interrupción en la formación de los enlaces disulfuro polímero-mucina.

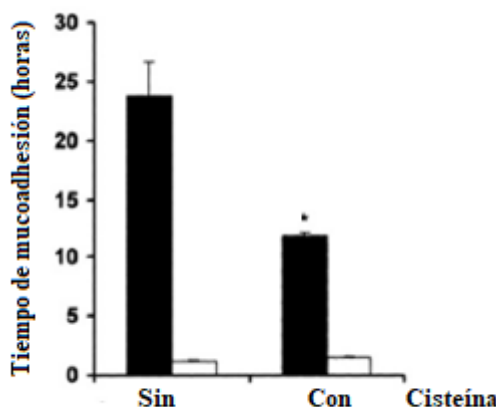


Fig. 13.- Influencia de la cisteína en el tiempo de mucoadhesión. Las barras negras indican el tiempo de mucoadhesión del ácido poliacrílico-cisteína, las barras blancas el tiempo de mucoadhesión del control (ácido poliacrílico), ambos con y sin la adición de 1% de cisteína libre (Leitner et al., 2003 a y b).

Los polímeros tiolados, por tanto, imitan el mecanismo natural de las glucoproteínas secretadas por la mucosa, que también se anclan covalentemente a la mucina a través de enlaces disulfuro (Andrews et al., 2009).

De manera general se ha establecido para sistemas de administración de fármacos y una mucoadhesión adecuada un mínimo de 400 μmol de grupos tiol por cada gramo de polímero (Duggan et al., 2017). En principio, cuanto más grupo tioles se unen, más cohesivo y adhesivo es el polímero, por lo que se aconseja eliminar del polímero los grupos tiol libres antes de su uso. Así, Leitner et al. (2003b) demostraron que la presencia de cisteína en la muestra control de PAA no tuvo ningún efecto sobre la mucoadhesión, lo que destaca la importancia de la eliminación de los tioles no unidos de la matriz de polímero tiolado (Fig.13).

En relación con la administración de fármacos, la mayor reticulación cambia el grado de hinchamiento del polímero, al evitar una hidratación excesiva, permitiendo teóricamente una liberación más sostenida y controlada del fármaco. Sin embargo, la

presencia de enlaces disulfuro puede, también, alterar significativamente el mecanismo de liberación del fármaco debido a un aumento de la rigidez y el entrecruzamiento (Roldo et al., 2004).

1.b.2.3 Adhesión mediada por bacterias.

Este sistema de adhesión es el más novedoso y complicado de realizar. Se basa en utilizar la capacidad de las bacterias patógenas de adherirse a un objeto específico mediante componentes o apéndices conocidos como fimbrias, encontradas en su superficie celular, como un medio por el cual se puede lograr el suministro de fármacos específicos a un objetivo (Andrews et al., 2009).

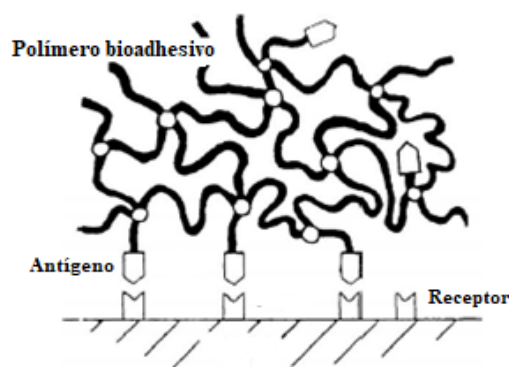


Fig. 14.- Esquema de la proteína fimbria (K99 de E. coli) unida covalentemente al polí (ácido acrílico) como sistema portador. (Bernkop-Schnürch et al., 1995).

Las fimbrias son polímeros extracelulares alargados con forma de hilo que se unen a restos de receptores específicos. Así, por ejemplo, la fimbria K99, una proteína de unión derivada de E. coli, se une covalentemente a las redes de ácido poliacrílico (Fig. 14), mostrando la plataforma polímero-fimbrias formulada un aumento significativo de la adhesión in vitro en comparación con el control (polímero no modificado) (Salamat-Miller et al., 2005).

La gran ventaja que se extrae de este sistema radica en el incremento del tiempo de residencia del principio activo en la mucosa oral. Sin embargo, el potencial de la adhesión bacteriana y la invasión en la administración de fármacos bucales está aún en estudio.

2.- Formas de dosificación mucoadhesivas para la cavidad oral

En general, las formas de dosificación diseñadas para la administración de fármacos en la cavidad bucal deben ser lo suficientemente pequeñas y flexibles para ser aceptadas por los pacientes; además, no deben causar irritación, permitir una alta carga del fármaco, liberación controlada, buenas propiedades mucoadhesivas, superficie lisa, falta de sabor y aplicación conveniente. Por tanto, en su diseño, además de las características fisicoquímicas requeridas para una correcta liberación y absorción del fármaco, también deben considerarse las propiedades organolépticas del principio activo y el dispositivo de administración, ya que éste se va a exponer a un órgano sensorial altamente desarrollado.

Aunque se pueden incorporar excipientes con objeto de mejorar la efectividad y aceptabilidad de la forma de administración, es muy importante su correcta elección, ya que por ejemplo compuestos ácidos pueden estimular la secreción de saliva, lo que aumenta no solo la disolución del fármaco, sino también la pérdida de este por ingestión involuntaria. Por otro lado, si se adicionan demasiados excipientes podría complicar y agrandar la forma de dosificación, lo que podría ser problemático para su aplicación bucal (Salamat-Miller et al., 2005). De ahí el interés del uso de polímeros con múltiples funciones.

Las características de permeabilidad de la mucosa bucal cambian cada 3-8 días en comparación con aproximadamente 30 días para la piel, siendo, además, menos permeable que la mucosa sublingual (Gandhi y Robinson, 1994). Por ello, la permeabilidad de la mucosa bucal puede aumentarse mediante diversos potenciadores de la penetración como sales biliares, ácidos grasos o el laurilsulfato sódico (Veuille et al., 2001).

En relación con la actividad enzimática, en la mucosa bucal es relativamente baja como ya se comentó anteriormente y, como resultado, la inactivación del fármaco lenta y menos extensa que por otras vías; sin embargo, fármacos susceptibles, especialmente péptidos y proteínas, pueden ser degradados por las enzimas de la saliva y mucosa bucal. Por lo tanto, se pueden incorporar inhibidores en las formas de dosificación para aumentar la biodisponibilidad del fármaco, como por ejemplo algunos polímeros bioadhesivos (poli-ácido acrílico, carbopol[®]) (Salamat-Miller et al., 2005).

El mecanismo de difusión pasiva es el que normalmente gobierna la permeabilidad transcelular de los fármacos ionizables a través de la mucosa bucal, similar a otras membranas epiteliales, siendo la permeación máxima al pH en el que el

principio activo se encuentra predominantemente en forma no ionizada. Por ello, el control del pH es crítico para la administración bucal. Como ya se indicó, la saliva tiene una capacidad de amortiguación débil, por ello se podrían incluir algunos modificadores de pH en la formulación. Sin embargo, hay que tener cuidado dado que el pH del medio puede influir en las características mucoadhesivas de polímeros con grupos ionizables (Park y Robinson, 1985).

Las formas de dosificación mucoadhesivas bucales se pueden clasificar en tres tipos según su geometría:

a.- El tipo I es un dispositivo de una sola capa con liberación de fármaco multidireccional. Este tipo de forma de dosificación sufre una pérdida significativa de fármaco debido a la deglución.

b.- En los dispositivos tipo II, una capa impermeable se superpone sobre la capa bioadhesiva cargada con el fármaco, creando un dispositivo de doble capa y evitando la pérdida del fármaco desde la superficie de la forma de dosificación hacia la cavidad oral.

c.- El tipo III es un dispositivo de liberación unidireccional, desde el cual la pérdida del fármaco es mínima, ya que este se libera solo desde el lado adyacente a la mucosa bucal. Esto se puede lograr recubriendo cada cara de la forma de dosificación, excepto la que está en contacto con la mucosa bucal.

Otra forma de clasificación de estos sistemas es en reservorio o tipo matricial. En el primero, una cantidad excesiva del fármaco se sitúa en el depósito, siendo este rodeado por una membrana polimérica, que controla la velocidad de liberación. En los sistemas tipo matricial, el fármaco se dispersa uniformemente en la matriz del polímero, y la liberación del fármaco se controla por difusión a través de la red del polímero (Salamat-Miller et al., 2005).

Las **formas de dosificación mucoadhesivas bucales** incluyen comprimidos, parches, geles y films.

A.- Los comprimidos mucoadhesivos constituyen la principal forma de dosificación bucal debido a su fabricación industrial estándar, a la alta dosis de fármaco que pueden incorporar, además de que con ellos se puede conseguir una liberación prolongada (Fonseca-Santos y Chorilli, 2018). Su principal inconveniente es su falta de

flexibilidad física, lo que lleva a un mal cumplimiento por parte del paciente para un uso prolongado y repetido.

Son pequeños, planos y ovalados, con un diámetro de aproximadamente 5–8 mm, y a diferencia de los comprimidos convencionales permiten beber y hablar sin mayores molestias (Rathbone et al., 1994). Se pueden aplicar en diferentes sitios en la cavidad oral, incluyendo el paladar, la mucosa que recubre la mejilla, así como entre el labio y la encía, e incluso aplicarse en lados alternos de la boca.

Se preparan generalmente por compresión directa de una mezcla de polvo del fármaco con el polímero y otros excipientes para ayudar al procesamiento (Ghori y Conway, 2015). Es importante pues seleccionar adecuadamente los componentes. Así, el omeprazol muestra una biodisponibilidad oral baja como consecuencia de que es degradado muy rápidamente en el estómago y sufre metabolismo de primer paso. Por ello Choi y Kim (2000) desarrollaron unos comprimidos bucales mucoadhesivos, utilizando como polímeros el alginato sódico y la hidroxipropilmetil celulosa (HPMC). Concluyen que los comprimidos compuestos de omeprazol / alginato sódico / HPMC / óxido de magnesio en las proporciones 20/24/6/50 mg / comprimido y 20/30/0/50, mg / comprimido, se podrían unir a la mejilla humana sin colapsarse y podrían estabilizar el omeprazol en la saliva durante al menos 4 h. Posteriormente, modifican ligeramente el comprimido incorporando croscarmelosa sódica con el fin de ensayarlos en hámsters (omeprazol- alginato sódico- HPMC-óxido de magnesio- croscarmelosa sódica: 20: 24: 6: 50: 10 mg). Percibieron que, si bien la incorporación de este nuevo excipiente mejoró la liberación de omeprazol al formar canales porosos en la matriz del comprimido, sin embargo, su presencia disminuyó tanto las fuerzas mucoadhesivas como la estabilidad de los comprimidos en la saliva humana (Choi et al., 2000).

En algunos casos, el fármaco puede formularse en microesferas antes de la compresión directa, como por ejemplo las elaboradas para la clorhexidina diacetato por Giunchedi et al. (2002) utilizando quitosan. En otros casos, se elaboran comprimidos que se funden a la temperatura corporal, mientras el fármaco está en solución. Tras la fusión, el principio activo se encuentra automáticamente en solución y disponible para la absorción (Salamat-Miller et al., 2005).

B.- Los parches bucales, similares a los usados en administración transdérmica, son laminas constituidas por una capa impermeable, una capa de depósito

que contiene el fármaco desde la cual se libera de manera controlada, y una superficie bioadhesiva para la unión a la mucosa.

Se utilizan dos métodos para su preparación:

a) molienda directa: los constituyentes de la formulación se mezclan homogéneamente y se comprimen al espesor deseado. Posteriormente, se cortan los parches de tamaño y forma predeterminados, y

b) evaporación del solvente tras disolución del fármaco y el/los polímero/s, método propuesto por Morales y McConville (2011). Para este método se han utilizado diferentes macromoléculas mucoadhesivas como: Carbopol® 934 y HPMC (Vasanth et al., 2011), chitosan y pectina (Kaur y Kaur, 2012) o HPMC E-15 (Shiledar et al. 2014).

C.- Los hidrogeles son redes tridimensionales de polímeros hidrófilos capaces de absorber grandes cantidades de agua atrapando físicamente las moléculas del fármaco para su posterior liberación por difusión o erosión.

Su aplicación bucal proporciona un tiempo de retención prolongado, una adecuada penetración del fármaco, así como una alta eficacia y aceptabilidad por parte del paciente.

Una aplicación importante de los geles mucoadhesivos es para el tratamiento de la periodontitis, como los obtenidos por Alvarez-Echazú et al. (2017) utilizando como fármaco el timolol y chitosan como polímero.

D.- Los “films” bucales son películas delgadas, flexibles, elásticas y suaves, pero suficientemente fuertes para soportar la rotura debido al estrés causado por los movimientos de la boca. Se prefieren a los comprimidos mucoadhesivos por su flexibilidad y comodidad; además, pueden evitar el tiempo de residencia relativamente corto de los geles orales y, en el caso de enfermedades locales ayudan a proteger la superficie de la herida, lo que reduce el dolor y coadyuvan en el tratamiento de la enfermedad con mayor eficacia.

Se obtienen, clásicamente, por el método de evaporación del solvente utilizando diversos tipos de polímeros mucoadhesivos como: chitosan (Li et al., 2017), hidroxipropilcelulosa y etilcelulosa (Ansari et al., 2018), Kollicoat® IR (polivinil alcohol (PVA) 75%-polietilenglicol 25%) (Salehi y Boddhi, 2019), o diversos derivados de la celulosa (Laffleur et al., 2018).

Aunque este método de obtención es simple, Salamat-Miller et al. (2005) señalan algunos inconvenientes como: largo tiempo de procesamiento, alto costo y problemas ambientales debido a los solventes utilizados, que pueden superarse con el método de extrusión en caliente. Sin embargo, Montenegro-Nicolini et al. (2017) señalan que ambos métodos presentan importantes inconvenientes, como: bajo rendimiento con fármacos sensibles al esfuerzo de cizallamiento o temperatura, separación del fármaco por recristalización y, velocidades de disolución alteradas que afectan a la eficacia del medicamento.

Recientemente, ante la concentración relativamente baja del ingrediente farmacéutico activo que se puede formular dentro de las películas, Morales y Brayden (2017) proponen el uso del método de la impresión de inyección de tinta para obtener “films” bucales cargados. La impresión por chorro de tinta es un procedimiento de dos pasos que consiste en una película libre de fármaco sobre la que seguidamente se produce una deposición del activo (Fig. 15) (Montenegro-Nicolini et al., 2017). Para ello el sistema de impresión se adaptó al proceso de impresión de productos biológicos. Los cartuchos Hewlett Packard (122) compatibles con Hewlett Packard Deskjet 1000 (CA, EE. UU.) se abrieron, se vaciaron de tinta y se limpiaron a fondo con una solución hidroalcohólica, sometiéndolos posteriormente a tres ciclos de sonicación de 3 min cada uno. Para la película se utilizaron láminas de tereftalato de polietileno como sustrato de impresión. Para configurar las áreas de impresión, se usó Microsoft Word al imprimir con la mejor calidad de impresión (600×600 puntos por pulgada). Con el fin de tener en cuenta la viscosidad de la tinta y evitar las fugas del cartucho, las formulaciones de ésta consistían en soluciones de proteínas y glicerol en una proporción de 70:30 v / v.

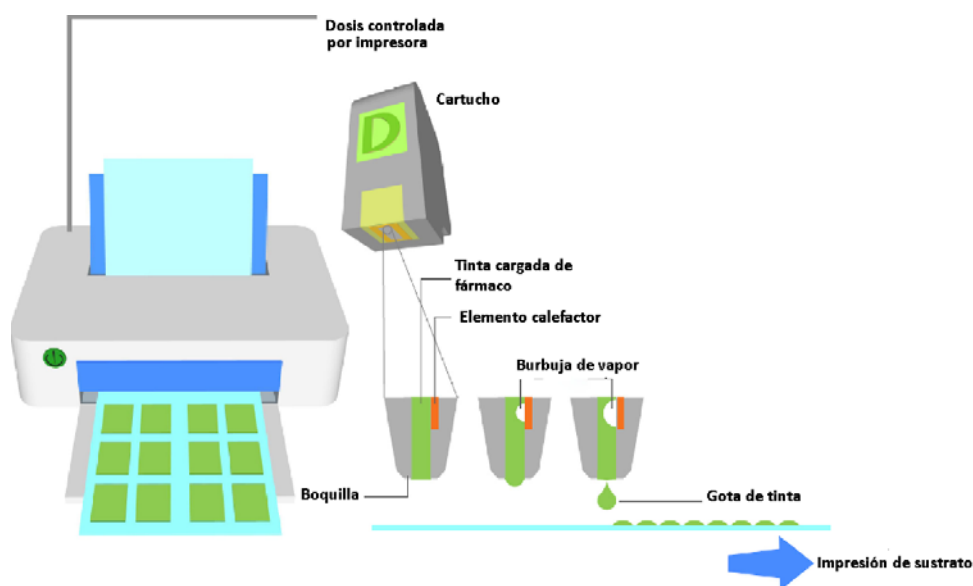


Fig. 15.- Diagrama que muestra las soluciones de fármacos como tintas para el proceso de impresión en una impresora térmica de inyección de tinta (Montenegro-Nicolini et al., 2017).

Finalmente, también se ha propuesto para fármacos que sufren metabolismo de primer paso, películas bucales impregnadas de nanopartículas o nanosuspensiones cargadas con el principio activo utilizando diferentes polímeros mucoadhesivos como alginato sódico, HPMC, CMCNa y carbopol® 934 (Rana y Murthy, 2013), carbopol® 934 y HPMC (Mašek et al., 2017) o HPMC (Kraisit et al., 2018).

Conclusiones

1.- Para que un polímero tenga un rendimiento mucoadhesivo óptimo y por tanto que sea retenido en la mucosa bucal durante el tiempo suficiente para permitir que el fármaco pueda ser absorbido por vía sistémica o actúe de forma local, debe reunir al menos las siguientes características: ser biocompatible, hidrofílico, poseer un potencial de carga negativo, ser una sustancia lo suficientemente flexible como para poder penetrar en la red mucosa al tiempo que muestre capacidad de humectación, y poseer en su estructura grupos formadores de puentes de hidrógeno con el fin de crear uniones secundarias entre la mucosa y el polímero.

2.- Los polímeros mucoadhesivos para la cavidad oral se clasifican en dos grupos atendiendo a su orden cronológico: inespecíficos y específicos o de segunda generación. Entre los primeros cabe destacar el quitosan polímero natural catiónico y sus derivados, los polímeros aniónicos como el alginato y las pectinas, y los derivados de la celulosa y el ácido poliacrílico como polímeros sintéticos. Por su parte, entre los polímeros mucoadhesivos de segunda generación, los cuales impiden que la mucoadhesión ocurra en sitios diferentes a los previstos, son menos susceptibles a la constante regeneración de la mucosa, así como a cambios en la fuerza iónica y/o el pH, se encuentran los mediados por la lectina, los polímeros mucoadhesivos tiolados, y las plataformas polímero-fimbrias, estando éstos últimos, por sus peculiares características, aún en estudio para la administración de fármacos por vía bucal.

3.- Son los polímeros mucoadhesivos de primera generación los que más se están usando, actualmente, en las formas de dosificación bucales. Así en los comprimidos mucoadhesivos, que constituyen la principal forma de administración, se han usado principalmente el quitosan y los derivados de la celulosa. Macromoléculas mucoadhesivas como Carbopol® 934, hidroxipropilmetilcelulosa, pectina o quitosan en los parches bucales, y este último polímero además en hidrogeles. Por su parte, para los “films” bucales, el quitosan o diversos derivados de la celulosa, entre otros. Sin embargo, las formas de dosificación mucoadhesivas bucales continuaran siendo un

enfoque de investigación importante en cuanto al avance en la absorción de fármacos, especialmente con el uso de la nueva generación de los polímeros mucoadhesivos biológicos.

Referencias bibliográficas

- .- Ahagon A, Gent A, Effect of interfacial bonding on the strength of adhesion. *Journal of Polymer Science: Polymer Physics*. 1975; 13:1285–1300.
- .- Alvarez-Echazú MI, Olivetti CE, Anesini C, Perez CJ, Alvarez GS, Desimone MF. Development and evaluation of thymol-chitosan hydrogels with antimicrobial-antioxidant activity for oral local delivery. *Materials Science & Engineering C*. 2017; 81:588–596.
- .- Andrews GP, Lavery TP, Jones DS. Mucoadhesive polymeric platforms for controlled drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2009; 71 :505–518.
- .- Ansari M, Sadarani B, Majumdar A. Optimization and evaluation of mucoadhesive buccal films loaded with resveratrol. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2018; 44:278–288.
- .- Bernkop-Schnürch A, Gabor F, Szostak M, Lubitz W. An adhesive drug delivery system based on K99-fimbriae. *Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 1995; 3-293-299.
- .- Bernkop-Schnürch A. Thiomers: a new generation of mucoadhesive polymers. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2005; 57:1569–1582.
- .- Choi HG, Kim ChK. Development of omeprazole buccal adhesive tablets with stability enhancement in human saliva. *Journal of Controlled Release*. 2000; 68: 397–404.
- .- Choi HG , Jung JH , Yong ChS , Rhe ChD, Le MK, Han JH, Park KM, Kim ChK. Formulation and in vivo evaluation of omeprazole buccal adhesive tablet. *Journal of Controlled Release*. 2000; 68:405–412.
- .- Dawes C, Pedersen AML, Villa A, Ekstrom J, Proctor GB, Vissink A, Aframian D, McGowan R, Aliko A, Narayana N, Sia YW, Joshi RK, Jensen SB, Kerr AR, Wolff A. The functions of human saliva: A review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Archives of oral biology*. 2015; 60: 863-874.
- .- Dodou D, Breedveld P, Wieringa P. Mucoadhesives in the gastrointestinal tract: revisiting the literature for novel applications. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2005; 60:1-16.

- .- Duggan S, Cummins W., O' Donovan O, Hughes H, Owens E. Thiolated polymers as mucoadhesive drug delivery systems. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2017; 100:64–78.
- .- Elzoghby A. Gelatin-based nanoparticles as drug and gene delivery systems reviewing three decades of research. *Journal of Controlled Release*. 2013; 172: 1075–1091.
- .- Farnaud SJC, Kosti O, Getting SJ, Renshaw D. Saliva: Physiology and Diagnostic Potential in Health and Disease. *The Scientific World Journal*. 2010; 10:434–456.
- .- Fonseca-Santos B, Chorilli M. An overview of carboxymethyl derivatives of chitosan: Their use as biomaterials and drug delivery systems. *Materials Science and Engineering*. 2017; 77:1349–1362.
- .- Fonseca-Santos B, Chorilli M. An overview of polymeric dosage forms in buccal drug delivery: State of art, design of formulations and their in vivo performance evaluation. *Materials Science & Engineering*. 2018; 86:129–143.
- .- Freag MS, Saleh WM, Abdallah OY. Exploiting polymer blending approach for fabrication of buccal chitosanbased composite sponges with augmented mucoadhesive characteristics. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018; 120:10–19.
- .- Gandhi RB, Robinson JR. Oral cavity as a site for bioadhesive drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 1994; 13: 43-74.
- .- Ghori MU, Conway BR. Hydrophilic Matrices for Oral Control Drug Delivery. *American Journal of Pharmacological Sciences*. 2015; 3: 103-109.
- .- Giunchedi P, Juliano C, Gavini E, Cossu M, Sorrenti M. Formulation and in vivo evaluation of chlorhexidine buccal tablets prepared using drug-loaded chitosan microspheres. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2002; 53:233–239.
- .- Huang Y, Leobandung W, Foss A, Peppas N. Molecular aspects of mucoand bioadhesion: tethered structures and site-specific surfaces. *Journal control release*. 2000; 65:63-71.
- .-Kassem A, Farid R, Issa D, Khalil D, Abd-El-Razzak M, Saudi H, Eltokhey H, El-Zamarany J. Development of mucoadhesive microbeads using thiolated sodium alginate for intrapocket delivery of resveratrol. *International Journal of Pharmaceutics*. 2015; 487: 305-313.

- .- Kaur A, Kaur G. Mucoadhesive buccal patches based on interpolymer complexes of chitosan–pectin for delivery of carvedilol. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2012; 20: 21–27.
- .- Kraan H, Vrieling H, Czerkinsky C, Jiskoot W, Kersten G, Amorij JP. Buccal and sublingual vaccine delivery. *Journal of Controlled Release*. 2014; 190:580–592.
- .- Kraisit P, Limmatvapirat S, Luangtana-Anan M, Sriamornsak P. Buccal administration of mucoadhesive blend films saturated with propranolol loaded nanoparticles. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018; 13: 34–43
- .- Laffleur F, Krouská J, Tkacz J, Pekař M, Aghai F, Netsomboon K. Buccal adhesive films with moisturizer- the next level for dry mouth syndrome?. *International Journal of Pharmaceutics*. 2018; 550:309–315.
- .- Lee J, Park J, Robinson J. Bioadhesive-based dosage forms: the next Generation. *Journal of Pharmaceutical Science*. 2000; 89:850–866.
- .-Leitner VM, Marschütz M.K, Bernkop-Schnürch A. Mucoadhesive and cohesive properties of poly(acrylic acid)-cysteine conjugates with regard to their molecular mass. *European Journal of Pharmaceutical Science*. 2003a; 18: 89–96.
- .- Leitner VM, Walker GF, Bernkop-Schnürch A. Thiolated polymers: evidence for the formation of disulphide bonds with mucus glycoproteins. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2003b; 56: 207–214.
- .- Li XQ, Ye ZM, Wang JB, Fan CR, Pan AW, Li C, Zhang RB. Mucoadhesive buccal films of tramadol for effective pain management. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2017; 67:231-237.
- .- Mansuri S, Kesharwani P, Jain K, Tekade RK, Jain NK. Mucoadhesion: A promising approach in drug delivery system. *Reactive and Functional Polymers*. 2016; 100:151–172.
- .- Mašek J, Lubasová D, Lukáč R, Turánek-Knotigová P, Kulich P, Plocková J, Ašková E, Procházka L, Oudelka S, Sasithorn N, Gombos J, Bartheldyová E, Hubatka F, Raška M, Miller AD, Jaroslav Turánek J. Multi-layered nanofibrous mucoadhesive films for buccal and sublingual administration of drug-delivery and vaccination nanoparticles -important step towards effective mucosal vaccines. *Journal of Controlled Release*. 2017; 249:183–195.
- .- Meng-Lund E, Jacobsen J, Müllertz A, Jørgensen EB, Holm R. Buccal absorption of diazepam is improved when administered in bioadhesive tablets—An in vivo study in

- conscious Göttingen mini-pigs. *International Journal of Pharmaceutics*. 2016; 515: 125–131.
- .- Montenegro-Nicolini M, Miranda V, Morales JO. Inkjet Printing of Proteins: an Experimental Approach. *The AAPS Journal*, 2017; 19:234-243.
- .- Morales JO, Brayden DJ. Buccal delivery of small molecules and biologics: of mucoadhesive polymers, films, and nanoparticles. *Current Opinion in Pharmacology*. 2017; 36:22–28.
- .- Morales JO, McConville JT. Manufacture and characterization of mucoadhesive buccal films. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2011; 77: 187–199.
- .- Park H, Robinson JR. Physico-chemical properties of water insoluble polymers important to mucin/epithelial adhesion. *Journal of Controlled Release*, 1985; 2: 47-57.
- .- Patel VF, Liu F, Brown MB. Advances in oral transmucosal drug delivery. *Journal of Controlled Release*. 2011; 153:106–116.
- .- Peppas NA, Sahlin JJ. Hydrogels as mucoadhesive and bioadhesive materials: a review. *Biomaterials*. 1996; 17:1553-1561.
- .- Rana P, Murthy RSR. Formulation and evaluation of mucoadhesive buccal films impregnated with carvedilol nanosuspension: a potential approach for delivery of drugs having high first-pass metabolism. *Drug Delivery*. 2013; 20: 224–235.
- .- Rathbone MJ, Drummond BK, Tucker IG. The oral cavity as a site for systemic drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 1994; 13:1-22.
- .- Roldo M, Hornof M, Caliceti C, Bernkop-Schnürch A. Mucoadhesive thiolated chitosans as platforms for oral controlled drug delivery: synthesis and in vitro evaluation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2004; 57: 115–121.
- .- Russo E, Selmin F, Baldassari S, Gennari C.G.M, Cavigliolo G, Cilurzo F, Minghetti P, Parodi B. A focus on mucoadhesive polymers and their application in buccal dosage forms. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* . 2016; 32: 113-125.
- .- Salamat-Miller N, Chittchang M, Johnston TP. The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2005; 57: 1666– 1691.
- .- Salehi S, Boddohi S. Design and optimization of kollicoat[®] IR based mucoadhesive buccal film for co-delivery of rizatriptan benzoate and propranolol hydrochloride. *Materials Science & Engineering C*. 2019; 97: 230–244.

- .- Sattar M, Sayed OM, Majella, Lane E. Oral transmucosal drug delivery – Current status and future prospects. *International Journal of Pharmaceutics*. 2014; 471:498–506.
- .- Shiledar RR, Tagalpallewar AA, Kokare ChR. Formulation and in vitro evaluation of xanthan gum-based bilayered mucoadhesive buccal patches of zolmitriptan. *Carbohydrate Polymers* . 2014; 101:1234– 1242.
- .- Shojaei AH, Li X. Mechanisms of buccal mucoadhesion of novel copolymers of acrylic acid and polyethylene glycol monomethylether monomethacrylate. *Journal of Controlled Releas*.1997; 47:151–161.
- .-Vasantha PV, Puratchikody A, Mathew ST, Balaraman AK. Development and characterization of Eudragit based mucoadhesive buccal patches of salbutamol sulfate. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2011; 19:207–214.
- .- Veuillez F, Kalia YN, Jacques Y, Deshusses J, Buri P. Factors and strategies for improving buccal absorption of peptides. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2001; 51: 93-109.